

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-319258

(43)Date of publication of application : 03.12.1996

(51)Int.Cl.

C07C 69/716
B01J 31/22
C07B 53/00
C07C 67/333
C07C 69/738
C07F 9/40
// C07B 61/00
C07M 7:00

(21)Application number : 08-046106

(71)Applicant : NAGASE & CO LTD

(22)Date of filing : 04.03.1996

(72)Inventor : SHIBAZAKI MASAKATSU
SASAI HIROAKI
ARAI TAKAYOSHI

(30)Priority

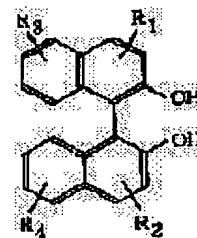
Priority number : 07 63091 Priority date : 22.03.1995 Priority country : JP

(54) PRODUCTION OF ASYMMETRIC COMPOUND BY USING METALLIC COMPLEX

(57)Abstract:

PURPOSE: To produce the subject adduct as an optically active substance of high optical purity without containing a rare earth metallic element in high yield by carrying out the Michael addition reaction with a specific metallic complex comprising an optically active binaphthol, etc.

CONSTITUTION: The asymmetric Michael reaction is carried out by using a metallic complex prepared by reacting (A) an optically active binaphthol or its derivative [preferably a compound of the formula (R1 to R4 are each H, a lower alkyl, a lower alkoxy, a halogen, cyano or nitro)] with (B) an alkali metallic aluminum hydride (e.g. lithium aluminum hydride) or an alkali metallic aluminum hydride compound [e.g. sodium-bis(methoxyethoxy)aluminum hydride] at (1-4):1 equiv. ratio of the components (A) to (B). Furthermore, the asymmetric phosphonylating reaction is preferably carried out by using the metallic complex.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 24.12.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-319258

(43)公開日 平成8年(1996)12月3日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 69/716		9546-4H	C 0 7 C 69/716	A
		9546-4H		Z
B 0 1 J 31/22			B 0 1 J 31/22	Z
C 0 7 B 53/00		7419-4H	C 0 7 B 53/00	B
C 0 7 C 67/333		9546-4H	C 0 7 C 67/333	

審査請求 未請求 請求項の数17 O L (全 31 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平8-46106

(22)出願日 平成8年(1996)3月4日

(31)優先権主張番号 特願平7-63091

(32)優先日 平7(1995)3月22日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000214272

長瀬産業株式会社

大阪府大阪市西区新町1丁目1番17号

(72)発明者 柴崎 正勝

東京都三鷹市下連雀2-11-2

(72)発明者 笹井 宏明

千葉県千葉市花見川区浪花町1008-1

(72)発明者 荒井 孝義

東京都文京区本郷5-32-15 コーポ宮山
101号

(74)代理人 弁理士 角田 嘉宏

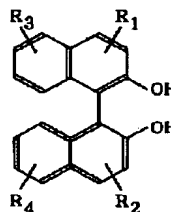
(54)【発明の名称】 金属錯体を用いた不斉化合物の製造方法

(57)【要約】

【課題】 希土類金属元素を含有せず、光学純度の高い光学活性体を得ることができる金属錯体を用いた不斉化合物の製造方法を提供する。

【解決手段】 光学活性ビナフトールと水素化リチウムアルミニウムを反応させるか、あるいは水素化ジアルキルアルミニウムとアルカリ金属を含む塩基（あるいはアルカリ土類金属を含む塩基）を反応させて、光学活性ビナフトール、アルミニウム、アルカリ金属（あるいはアルカリ土類金属）より成る金属錯体を調製する。この金属錯体を触媒として用いて不斉マイケル反応、不斉ホスホニル化反応等を行えば、光学純度の高い不斉化合物を高収率で得ることができる。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 光学活性ピナフトール又はその誘導体と、水素化アルカリ金属アルミニウム又は水素化アルカリ金属アルミニウム化合物とを反応させて得られる金属錯体を用いて不斉マイケル反応を行う、不斉マイケル付加化合物の製造方法。

【請求項2】 光学活性ピナフトール又はその誘導体と、水素化アルカリ金属アルミニウム又は水素化アルカリ金属アルミニウム化合物とを反応させて得られる金属錯体を用いて、不斉ホスホニル化反応を行う、不斉ヒドロホスホニル化化合物の製造方法。

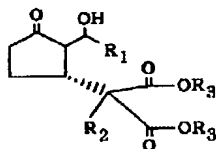
【請求項3】 光学活性ピナフトール又はその誘導体と、水素化ジアルキルアルミニウムと、アルカリ金属を含む塩基又はアルカリ土類金属を含む塩基とを反応させて得られる金属錯体を用いて不斉マイケル反応を行う、不斉マイケル付加化合物の製造方法。

【請求項4】 光学活性ピナフトール又はその誘導体と、水素化ジアルキルアルミニウムと、アルカリ金属を含む塩基又はアルカリ土類金属を含む塩基とを反応させて得られる金属錯体を用いて不斉ヒドロホスホニル化反応を行う、不斉ヒドロホスホニル化化合物の製造方法。

【請求項5】 前記光学活性ピナフトール又はその誘導体と、前記水素化アルカリ金属アルミニウムとの当量比が1～4：1である、請求項1又は2に記載の製造方法。

【請求項6】 前記光学活性ピナフトール又はその誘導体と、前記水素化ジアルキルアルミニウムと、前記アルカリ金属を含む塩基又は前記アルカリ土類金属を含む塩基との当量比が、1～4：0.5～2：1である、請求項3又は4に記載の製造方法。

【請求項7】 前記光学活性ピナフトール誘導体が、一般式化1に示される化合物の光学活性体である請求項1*



(R₁は脂肪族化合物又は芳香族化合物の残基、R₂は水素又はアルキル基、R₃はアルキル基又はアラルキル基である。)

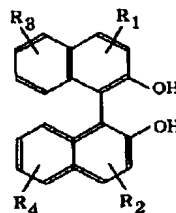
【請求項13】 請求項2又は4に於いて、前記不斉ホスホニル化反応をベンゼン、トルエン及びキシレンからなる群から選択される有機溶媒を用いて行う不斉ヒドロホスホニル化化合物の製造方法。

【請求項14】 請求項2、4又は13に於いて、前記不斉ホスホニル化反応が下記一般式化3で示されるアルデヒドと、

【化3】

*～6に記載の製造方法。

【化1】



10 (式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基及びニトロ基からなる群から選択される基であり、R₁～R₄は互いに同じ又は異なっても良い。)

【請求項8】 前記金属錯体は、有機溶媒を用いて前記反応を行うことにより得られる前記金属錯体又はその溶液として用いられる請求項1～7に記載の製造方法。

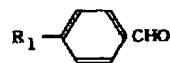
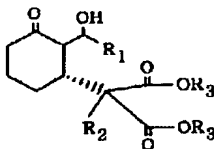
【請求項9】 前記有機溶媒がエーテル化合物である請求項8に記載の製造方法。

20 【請求項10】 前記エーテル化合物が、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、ジオキサンからなる群から選択されるものである請求項9に記載の製造方法。

【請求項11】 請求項1又は3に於ける前記不斉マイケル反応が、シクロペンテノン又はシクロヘキセノンと、マロン酸ジエステル又はアルキルマロン酸のジエステルとの反応である不斉化合物の製造方法。

【請求項12】 更に、脂肪酸又は芳香族のアルデヒドを加えて不斉マイケル反応を行うことにより、下記一般式化2で示される三成分連結型の光学活性化合物を得る請求項11に記載の不斉化合物の製造方法

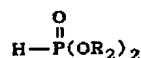
【化2】



40 (R₁は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アルキルアミノ基、又はジアルキルアミノ基である。)

下記一般式化4で示される磷酸ジエステル化合物とを、反応させることにより、

【化4】



50 (R₂は、炭素数1～8のアルキル基、アリールアルキ

(3)

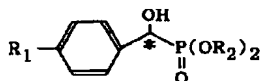
特開平8-319258

3

ル基又はシリルアルキル基である。)

下記一般式化5で示される不斉ヒドロホスホニル化合物を得る反応である、不斉ヒドロホスホニル化合物の製造方法。

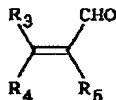
【化5】



(R₁, R₂はそれぞれ化3及び化4と同じであり、*は不斉炭素原子を表わす。)

【請求項15】 請求項2、4又は13に於いて、前記不斉ホスホニル化反応が、下記一般式化6で示されるアルデヒドと、

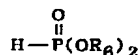
【化6】



(R₃, R₄及びR₅は互いに独立に、水素原子、フェニル基、低級アルキル置換フェニル基、低級アルコキシ置換フェニル基、又は炭素数1~8のアルキル基若しくはアルコキシ基であり、R₃及びR₄、又はR₄及びR₅によってそれぞれ環状構造が形成されていてもよい。)

下記一般式化7で示される磷酸ジエステル化合物とを、反応させることにより、

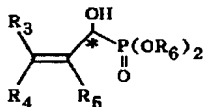
【化7】



(R₆は、炭素数1~8のアルキル基、アリールアルキル基又はシリルアルキル基である。)

下記一般式化8で示される不斉ヒドロホスホニル化合物を得る反応である、不斉ヒドロホスホニル化合物の製造方法。

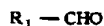
【化8】



(R₃~R₅は、それぞれ化6及び化7と同じであり、*は不斉炭素原子を表わす。)

【請求項16】 請求項2、4又は13に於いて前記不斉ホスホニル化反応が下記一般式化9で示されるアルデヒドと、

【化9】

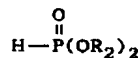


(R₁は、直鎖若しくは分岐の炭素数1~8のアルキル基、又は炭素数3~10の環状アルキル基である。)

下記一般式化10で示される磷酸ジエステル化合物とを、不斉ホスホニル化反応させることにより、

【化10】

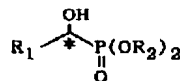
4



(R₂は、炭素数1~8のアルキル基、アリールアルキル基又はシリルアルキル基である。)

下記一般式化11で示される不斉ヒドロホスホニル化合物を得る反応である、不斉ヒドロホスホニル化合物の製造方法。

【化11】



(R₁及びR₂は、それぞれ化10及び化11と同じであり、*は不斉炭素原子を表わす。)

【請求項17】 前記不斉ホスホニル化反応が、-70℃~45℃の範囲で行われる請求項14乃至16の何れかに記載の不斉ホスホニル化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、医薬、農業、香料、液晶等の分野で使用される不斉化合物の製造に使用し得る金属錯体に関連し、より詳細には、不斉マイケル付加反応、不斉ホスホニル化反応等の触媒として使用した場合に、高効率で光学純度の高い光学活性反応生成物を得ることができる金属錯体及び該金属錯体の溶液を用いた不斉化合物の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明の発明者等は、先に希土類金属元素を用いた金属錯体を触媒とする不斉合成反応の研究を行い、その成果として、塩化ランタンと光学活性ジリチウム・ピナフトキシドをテトラヒドロフラン中で混合し、水と水酸化ナトリウムを加える方法、又はナトリウム-tert-ブトキシドを含むL a₃ (O-tert-C₄H₉)₃のテトラヒドロフラン溶液に、光学活性ピナフトール、水、塩化リチウムを順次加える方法により調製した金属錯体が、不斉ニトロアルドール反応において触媒として有効に作用して、光学純度の高いニトロアルドール体を得ることを見いだした (J. Am. Chem. Soc., vol.114, 4418 (1992))。

【0003】 また、本発明の発明者等は、L a (O-1 C₃H₇)₃に光学活性ピナフトール1モル当量を加えて調製した錯体が、不斉マイケル反応を触媒して光学純度の高いマイケル付加体を得ることを明らかにした (有機合成化学協会誌, 51巻, 972(1993), J. Am. Chem. Soc., Vol.116, 1571(1994))。

【0004】 更に、イミンのヒドロホスホニル化反応に於いて、L a-K-Binol (LPB) 金属錯体が触媒として有効に作用して、高い光学純度のヒドロホスホニル化合物を得ることを見いだした (J. Org. Chem., Vol.60, 6656(1995))。

【0005】 また、アルデヒドヒドロホスホニル化反応

5

に於いて、La-Li-Binol (LnLB) 金属錯体が触媒として作用し、不斉ヒドロホスホニル化合物が得られることが見いだされた (Tetrahedron:Asymmetry, Vol.4, 1783(1993), Tetrahedron Lett., Vol.35, 27(1994))。

【0006】しかしながら、上記の金属錯体に含まれる希土類金属元素であるランタンは入手し難く貴重であるため、これを用いない金属錯体触媒の開発が望まれているが、そのような金属錯体触媒は未だ知られていない。

【0007】一方、有用な不斉化合物反応生成物として、不斉マイケル反応生成物、不斉ヒドロホスホニル化合物が知られている。特に、 α -ヒドロキシリン酸化化合物は、高い生物活性を持ち、例えば、レニン、EPSシンターゼ、HIVプロテアーゼなどの合成酵素の阻害剤として、有効に作用することが期待されており、これらの不斉リン酸化化合物の光学選択的合成法の開発が望まれている。しかしながら、上記のLn-Li-Binol (LnLB) 金属錯体をこれに適用しても、得られるリン酸化化合物の光学純度、収率とも満足すべき結果とは言えず、また極低温での反応を余儀なくされるなど、上記化合物の工業的製法としては未だ、未解決の課題が多い。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明は、不斉マイケル反応及び不斉ホスホニル化反応の触媒として使用し得て、しかも希土類金属元素を含有せず、光学純度の高い光学活性体を高効率で得ることができる金属錯体及び該金属錯体の溶液を提供する。また、本発明は、このような金属錯体を用いた不斉マイケル反応及び不斉ホスホニル化反応による不斉化合物の製造方法を提供する。

【0009】本発明者等は、上記の研究成果に基づき、更に光学活性ピナフトールおよびその誘導体を用いる不斉合成触媒につき研究を進め、その化学的構造の詳細は明らかではないが、希土類金属化合物を使用することなくアルミニウム化合物を用いて調製した金属錯体が、不斉マイケル反応及び不斉ホスホニル化反応において極めて効率よく触媒として作用し、高収率にて光学純度の高いマイケル付加体及び不斉ホスホニル化合物を生成することを見いだした。

【0010】即ち、本発明の金属錯体は、光学活性ピナフトール又はその誘導体と、水素化アルカリ金属アルミニウム又は水素化アルカリ金属アルミニウム化合物とを反応させて得られることを特徴とする。

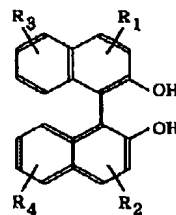
【0011】また、本発明の金属錯体は、光学活性ピナフトール又はその誘導体と、水素化ジアルキルアルミニウムと、アルカリ金属を含む塩基又はアルカリ土類金属を含む塩基とを反応させて得られることを特徴とする。

【0012】本発明の金属錯体の調製に使用し得る光学活性ピナフトール又はその誘導体として、下記的一般式で示す化合物を使用することができる。

6

【0013】

【化12】



10 【0014】ここで、上式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は、それぞれ独立に、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基及びニトロ基からなる群から選択される基であり、 $R_1 \sim R_4$ は互いに同じであっても異なってもよい。

【0015】本発明の金属錯体の調製に使用し得る水素化アルカリ金属アルミニウムとしては、水素化リチウムアルミニウムが代表的である。また、本発明の金属錯体の調製に使用し得る水素化アルカリ金属アルミニウム化合物としては、ナトリウム-水素化ビス(メトキシエトキシ)・アルミニウム、水素化ジイソブチル-アルミニウム等の入手容易な化合物を用いることができる。金属錯体の調製に於ける光学活性ピナフトール又はその誘導体と水素化アルカリ金属アルミニウムとの好ましいモル比は1~4:1の範囲であり、1.5~2.5:1のモル比が好ましく、2:1のモル比が更に好ましい。

【0016】本発明の金属錯体の調製に使用し得る水素化ジアルキルアルミニウムとしては、水素化ジエチル-アルミニウム、水素化ジイソプロピル-アルミニウム、水素化ジイソブチル-アルミニウム、ブチルリチウム等が挙げられ、中でも水素化ジイソブチル-アルミニウムが好ましく用いられる。また、アルカリ金属を含む塩基としては、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、ナトリウムイソプロポキシド、ナトリウム-tert-ブトキシド、リチウムハイドライド、カリウムハイドライド、ナトリウム-ボローハイドライド、リチウム-tert-ブトキシド等があげられ、中でもナトリウム-tert-ブトキシドが好ましく用いられる。アルカリ土類金属を含む塩基としては、バリウム-tert-ブトキシド等を用いることができる。光学活性ピナフトール又はその誘導体と、水素化ジアルキルアルミニウムと、アルカリ金属を含む塩基又はアルカリ土類金属を含む塩基との好ましい当量比は、1~4:0.5~2:1の範囲であり、1.5~2.5:0.5~1.5:1の当量比で使用するのが好ましく、2:1:1の当量比で使用するのが更に好ましい。

【0017】また、上記の金属錯体の調製には種々の有機溶媒を使用することができ、特にエーテル化合物が好ましく、中でもテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、ジオキサン及びこれらの混合物が特に好ましいが、トルエン、ヘキサン、ヘ

7

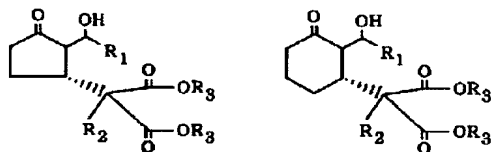
ブタン等の溶媒も用いることが出来る。金属錯体の調製反応後の有機溶媒の溶液は、これから金属錯体を単離することなく、そのまま不斉化合物の合成反応に使用することができる。

【0018】本発明の金属錯体又はその溶液は不斉マイケル反応に好適に使用することができ、特にシクロペンテノン又はシクロヘキセノンと、マロン酸のジエステル又はアルキルマロン酸のジエステルとの反応に有用である。

【0019】更に、本発明の金属錯体又はその溶液を用いた不斉マイケル反応において、脂肪族又は芳香族のアルデヒドを加えることにより、下記一般式で示される光学活性化合物を得ることができる。

【0020】

【化13】



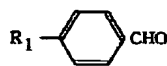
【0021】ここで、上式に於いて、 R_1 は脂肪族化合物又は芳香族化合物の残基、 R_2 は水素又はアルキル基、 R_3 はアルキル基又はアラルキル基である。

【0022】本発明の金属錯体又はその溶液は、不斉ホスホニル化反応に好適に使用することができる。この不斉ホスホニル化反応を行う反応溶媒は特に限定されるものではないが、ベンゼン、トルエン又はキシレンが好ましい。

【0023】本発明の不斉ヒドロホスホニル化合物の製造方法は、下記一般式化14に示すアルデヒドと、下記一般式化15で示す磷酸ジエステル化合物とを反応させることにより、下記一般式化16に示す不斉ヒドロホスホニル化合物を得るのに好適に使用することができる。

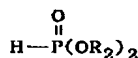
【0024】

【化14】



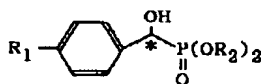
【0025】

【化15】



【0026】

【化16】



【0027】ここで、化14～16に於いて、 R_1 は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ニトロ基、アミノ基、アル

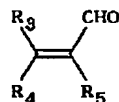
8

キルアミノ基、又はジアルキルアミノ基であり、 R_2 は炭素数1～8のアルキル基、アリールアルキル基又はシリルアルキル基である。また、*は不斉炭素原子を表している。

【0028】また、本発明の不斉ヒドロホスホニル化合物の製造方法は、下記一般式化17に示すアルデヒドと、下記一般式化18で示す磷酸ジエステル化合物とを反応させることにより、下記一般式化19に示す不斉ヒドロホスホニル化合物を得るのに好適に使用することができる。

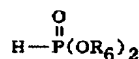
【0029】

【化17】



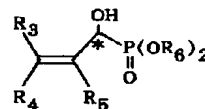
【0030】

【化18】



【0031】

【化19】

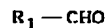


【0032】ここで、化17～19に於いて、 R_3 、 R_4 及び R_5 は互いに独立に、水素原子、フェニル基、低級アルキル置換フェニル基、低級アルコキシ置換フェニル基、又は炭素数1～8のアルキル基若しくはアルコキシ基であり、 R_3 及び R_4 、又は R_4 及び R_5 によって環が形成されていてもよい。また、 R_6 は炭素数1～8のアルキル基、アリールアルキル基又はシリルアルキル基であり、*は不斉炭素原子を表している。

【0033】更に、本発明の不斉ヒドロホスホニル化合物の製造方法は、下記一般式化20に示すアルデヒドと、下記一般式化21で示す磷酸ジエステル化合物とを反応させることにより、下記一般式化22に示す不斉ヒドロホスホニル化合物を得るのに好適に使用することができる。

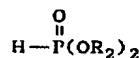
【0034】

【化20】



【0035】

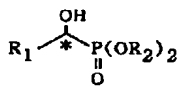
【化21】



【0036】

【化22】

9



【0037】ここで、化20～22に於いて、 R_1 は直鎖若しくは分枝の炭素数1～8のアルキル基、又は炭素数3～10の環状アルキル基である。また、 R_2 は炭素数1～8のアルキル基、アリールアルキル基又はシリルアルキル基であり、*は不斉炭素原子を表している。

【0038】本発明に於いては、不斉ヒドロキシホスホニル化反応は、温度 -70°C ～ 45°C の範囲で行うことができるが、光学純度の点では -20°C ～ -60°C が好ましく、更に -30°C ～ -45°C が好ましく、最も好ましい反応温度は -40°C である。

【0039】本発明の不斉ヒドロキシホスホニル化反応においては、種々の有機溶媒を用いることができるが、中でも特にキシレン、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素及びこれらの混合物が特に好ましい。しかし、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-tert-ブチルエーテル、ジオキサン等のエーテル化合物等も用いることができる。

【0040】

【実施例】以下に実施例をもって、本発明の金属錯体の調製方法、これらを触媒とした不斉マイケル反応及び不斉ホスホニル化反応による不斉化合物の製造方法について説明するが、本発明はこれらの開示によって限定されるものではない。

【0041】（実施例1：Al-Li-(R)-ビナフトール錯体の調製）水酸化リチウムアルミニウム（114mg、3.0mmol）を無水テトラヒドロフラン（15 ml）にアルゴン雰囲気下で溶解し、この溶液に対し、(R)-ビナフトールの無水テトラヒドロフラン溶液（1.72g、6.0mmol / THF 15ml）を 0°C にて滴下し、室温で12時間攪拌した。上澄みをAl-Li-(R)-ビナフトール錯体のテトラヒドロフラン溶液（0.1M）として使用する。

【0042】（実施例2：Al-Na-(R)-ビナフトール錯体の調製）(R)-ビナフトールの無水テトラヒドロフラン溶液（0.1M、2.0ml）に対し、 0°C において水素化ジイソブチルアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0M、0.1ml）を滴下し、15分間攪拌した。その後、ナトリウム-第3級ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（0.8M、0.12ml）を加え、更に室温で30分間攪拌して、Al-Na-(R)-ビナフトール錯体のテトラヒドロフラン溶液を得る。

【0043】（実施例3：Al-Ba-(R)-ビナフトール錯体の調製）(R)-ビナフトールの無水テトラヒドロフラン溶液（0.1M、2.0ml）に対し、 0°C において、水素化ジイソブチルアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液（1.0M、0.1ml）を滴下し、15分間攪拌した、その後、あらか

10

じめバリウム-第3級ブトキシド（ $\text{Ba}(\text{O}-\text{tC}_4\text{H}_9)_2$ ）に対し、2当量のマロン酸ジベンジルを作用させて調製した、ジベンジルマロネートBaのテトラヒドロフラン溶液（1.0M、0.1ml）を加え、更に室温で30分間攪拌して、Al-Ba-(R)-ビナフトール錯体のテトラヒドロフラン溶液を得る。

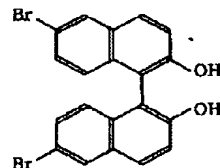
【0044】（実施例4：Al-Li-(R)-6,6'-ジプロモビナフトールの調製）(R)-6,6'-ジプロモビナフトール（（株）環境科学センターより入手）を実施例1の(R)-ビナフトールに代えて用い、実施例1と同様にして、Al-Li-(R)-6,6'-ジプロモビナフトールを得た。なお、参考例として、(R)-6,6'-ジプロモビナフトールの合成方法を以下に示す。

【0045】（参考例）（(R)-6,6'-ジプロモビナフトールの合成）

20mlの塩化メチレンに(R)-ビナフトール（750mg、2.6mmol）を溶解し、 -78°C まで冷却した。この溶液に、臭素（0.32ml、6.3mmol）を滴下し、 -78°C で30分間攪拌した後、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、チオ硫酸ナトリウムで処理し、6,6'-ジプロモビナフトールを得た（下記構造式化23）。

【0046】

【化23】



【0047】（実施例5：Al-Li-(R)-6,6'-ジシアノビナフトールの調製）

（6,6'-ジシアノビナフトールの調製）

（1）実施例4の参考例と同様の操作で反応させ、チオ硫酸ナトリウムで処理したあとの、精製工程を省いて得た、粗6,6'-ジプロモビナフトールを次の工程にそのまま用いた。

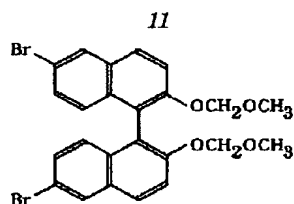
【0048】（2）粗6,6'-ジプロモビナフトールをジメチルホルムアミド（5ml、以下、DMFと略記する）に溶解した。この溶液を、ナトリウムハイドライド（800mg）をDMF（30ml）に懸濁させた溶液に、氷冷下で加え30分攪拌した後、メトキシメチルクロライド（以下、MOMClと略記する）（1.2ml）を加えて室温で3時間攪拌した。反応溶液を水に投入し、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去して、粗Br-MOM保護体を得た（下記構造式化24）。

【0049】

【化24】

(7)

特開平8-319258



【0050】(3) 前工程(2)で得た、粗Br-MOM保護体をベンゼンに溶解し、共沸脱水を3回行う。その後テトラヒドロフラン(以下、THFと略記する) 30 mlに溶解し、アルゴン雰囲気下で-78℃に冷却した後、n-ブチリチウム(4.3ml、Br-MOM保護体に対して1.05当量)を加え、1時間攪拌した。その後、乾燥DMFを500μl加え、室温で5時間攪拌した。反応物を水に投入し、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去し*

¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	3.19(s, 6H), 5.13(d, J=7.0Hz, 2H), 5.23(d, J=7.0Hz, 2H), 7.27(d, J=8.9Hz, 2H), 7.77(d, J=8.9Hz, 4H), 8.20(d, J=8.2Hz, 2H), 8.46(s, 2H), 10.20(s, 2H)
---	--

【0054】(4) 前工程(3)で得た、粗OHC-MOM保護体をメチルアルコール(80ml)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(10g)、塩酸ヒドロキシルアミン(4.1g)を加え、室温にて1時間攪拌した。大部分のメチルアルコールを留去した後、水に投入し、酢酸エチルで抽出し、濃縮して、粗ジオキシム-MOM保護体を得た(下記構造式化26)。本品を精製せずに次の工程に供した。

【0055】

【化26】

※

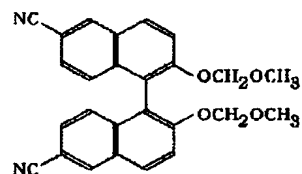
【表2】

¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	3.17(s, 6H), 5.00(d, J=7.2Hz, 2H), 5.10(d, J=8.9Hz, 2H), 7.12(d, J=8.9Hz, 2H), 7.55(dd, J=7.2, 1.6Hz, 2H), 7.60(d, J=8.9Hz, 2H), 7.91(d, J=1.4Hz, 2H), 7.97(d, J=8.9Hz, 2H), 8.25(s, 2H)
---	--

【0058】(5) 前工程(4)で得た化合物を塩化メチレン80mlに懸濁させ、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)(3.2ml)を加え、完全に溶解させた。この溶液に、室温でp-トルエンスルホニルクロライド(2.0g)を加え、室温にて30分間攪拌した後、水に投入し、酢酸エチルで抽出し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮して、カラムクロマトグラフィー(フラッシュクロマトグラフィー法、SiO₂)で精製して、ジシアノ-MOM保護体(1.1g(湿重量))を得た(下記構造式化27)。

【0059】

【化27】



【0060】この化合物についての分析結果を表3に示す。

【0061】

【表3】

13

14

¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	8.12(s, 6H), 4.98(d, J=6.9Hz, 2H), 5.03(d, J=6.9Hz, 2H), 7.08(d, J=8.9Hz, 2H), 7.20(dd, J=1.7, 8.6Hz, 2H), 7.65(d, J=8.9Hz, 2H), 7.97(d, J=8.9Hz, 2H), 8.21(d, J=1.7Hz, 2H)
---	---

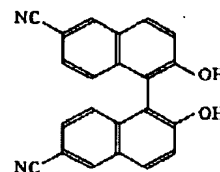
【0062】(6) 前工程(5)で得た、ジシアノーマン保護体を、THF (20ml) と濃塩酸 (15ml) の混合溶媒に溶解し、室温で2時間攪拌した。反応終了を薄層クロマトグラフィーで確認後、反応液を水に投入し、酢酸エチルで抽出し、濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3~1:2) から室温で再結晶させ、(R)-6,6'-ジシアノピナフトール (500mg) を得た。

【0063】使用した原料ピナフトールに対する収率は51%であった。上記、再結晶母液から、再び再結晶を行い、更に160mg (収率16%) を得、合計660mgの(R)-6,6'-ジシアノピナフトール (下記構造式化28) を得た。(R)-ピナフトールからの合計収率は67%

*%であった。

【0064】

【化28】



【0065】この化合物についての分析結果を表4に示す

【0066】

【表4】

¹ H NMR (CDCl ₃ +CD ₃ OD) (δ)	7.13 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.48(dd, J=1.7, 8.9Hz, 2H), 7.52(d, J=8.9Hz, 2H), 8.07(d, J=8.9Hz, 2H), 8.29(d, J=1.7Hz, 2H)
光学純度 (HPLC分析)	99% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AD-9 化学工業薬品株式会社/ヘキサン=1/9、検出: 254nm、流速: 1.0ml/min)

【0067】(7) Al-Li-(R)-6,6'-ジシアノピナフトールの調製。

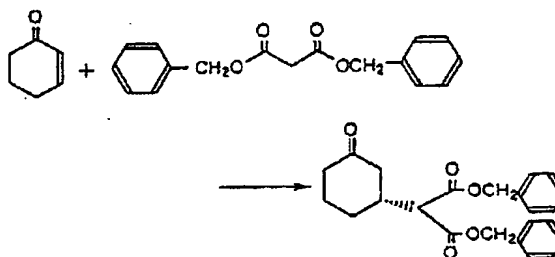
【0068】上記の工程(1)~(6)で得た(R)-6,6'-ジシアノピナフトールを、実施例1の(R)-ピナフトールに代えて用い、実施例1と同様の操作で、Al-Li-(R)-6,6'-ジシアノピナフトールを得た。

【0069】(実施例6:不斉マイケル反応) Al-Li-(R)-ピナフトール錯体のテトラヒドロフラン溶液 (0.1M, 1.0ml) に、シクロヘキセノン (96mg, 1.0mmol)、ジベンジルマロネート (250mg, 1.0mmol) を加え、室温で48時間攪拌し、下記の化29に示す不斉マイケル反応を行った。反応液に対して1N-HCl水溶液 (3ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル (15ml×3回) で抽出を行い、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を溜去し、SiO₂を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー (アセトン/ヘキサン=1/10) によって精製することに

より、目的とするマイケル反応生成物を収率91%で得た。

【0070】

【化29】



【0071】本実施例の反応生成物の分析結果を表5に示す。

【0072】

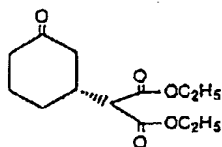
【表5】

IR (KBr)	1740 cm^{-1} , 1261 cm^{-1}
融 点	43 $^{\circ}\text{C}$
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	1.46 (dddd, $J=3.0, 11.5, 11.5, 11.5\text{Hz}$, 1H), 1.62 (dddd, $J=2.2, 2.4, 12.3, 12.3, 12.3\text{Hz}$, 1H), 1.84-2.08 (m, 2H), 2.12-2.64 (m, 5H), 3.41 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 10H)
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	24.4, 28.6, 38.0, 40.9, 45.0, 56.6, 67.2, 128.2, 128.4, 128.5, 135.0, 167.4, 167.5, 209.3
MS m/z	289 ($\text{M}^+ - \text{Bn}$), 91 (base peak)
HRMS	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$ ($\text{M}^+ - \text{Bn}$)としての計算値 [C, 72.61; H, 6.36] 実測値 [C, 72.40; H, 6.19]
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$	+1.24 $^{\circ}$ (c 1.02, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	98% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-7 \times イタ4化学工業製 イソプロパノール- H_2O = 1/9、検出: 254nm、流速: 1.0ml/min)

【0073】(実施例7: 不斉マイケル反応) 実施例6と同様の反応条件及び操作により、シクロヘキセノンとマロン酸ジエチルとを用いて不斉マイケル反応を行い、化30の反応生成物を収率87%で得た。

【0074】

【化30】



【0075】この反応生成物について実施例6と同様の分析を行い、表6に示す結果を得た。

【0076】

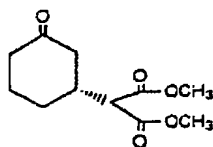
【表6】

IR (neat)	1731cm ⁻¹ , 1230cm ⁻¹
¹ H NMR (CDCl ₃) (δ)	1.20 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.44 (dddd, J=3.2, 12.1, 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.62 (dddd, J=3.2, 5.0, 12.1, 12.1, 12.1 Hz, 1H), 1.83- 1.95(m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.11-2.28 (m, 2H), 2.28 -2.54(m, 3H), 3.23 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.3Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.3Hz, 2H),
¹³ C NMR (CDCl ₃) (δ)	14.0, 24.5, 28.7, 38.0, 40.9, 45.0, 55.8, 61.5, 167.7, 167.8, 209.6
MS m/z	256 (M ⁺), 211 (M ⁺ - OMe), 97 (base peak)
HRMS	C ₁₂ H ₂₀ O ₈ としての計算値 (C, 60.92; H, 7.87) 実測値 (C, 60.64; H, 7.62)
[α] _D ²⁵	+3.33° (c 2.09, CHCl ₃)
光学純度 (HPLC分析)	95% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-タイプ化学工業製 イソオクタノール/ヘキサン=1/9、検出: 示差屈折、流速: 1.0ml/min)

【0077】(実施例8: 不斉マイケル反応) 実施例6と同様の反応条件及び操作により、シクロヘキセノンとマロン酸ジメチルとを用いて不斉マイケル反応を行い、化31の反応生成物を収率90%で得た。

【0078】

【化31】



【0079】この反応生成物について実施例6と同様の分析を行い、表7に示す結果を得た。

【0080】

【表7】

19

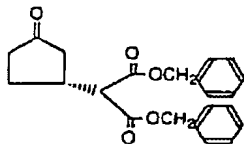
20

IR (neat)	1732cm ⁻¹ , 1259cm ⁻¹
¹ H NMR (CDCl ₃) (δ)	1.46 (dddd, J=2.6, 12.2, 12.2, 12.2 Hz, 1H), 1.62 (dddd, J=2.6, 4.2, 12.2, 12.2, 12.2Hz, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 1H), 2.15-2.31 (m, 2H), 2.31-2.59 (m, 3H), 3.32(d, J=7.9Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)
¹³ C NMR (CDCl ₃) (δ)	24.4, 28.7, 37.9, 38.0, 40.9, 45.0, 52.5, 56.5, 168.1, 168.2, 209.4
MS m/z	228 (M ⁺), 197 (M ⁺ - OMe), 97 (base peak)
HRMS	C ₁₁ H ₁₆ O ₈ としての計算値 [C, 57.88; H, 7.07] 実測値 [C, 57.70; H, 7.01]
[α] _D ²⁴	+3.73° (c 1.00, CHCl ₃)
光学純度 (HPLC分析)	93% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-タイプ化学工業製 イソプロパノール/ヘキサン=1/9、検出: 示差屈折、流速: 1.0ml/min)

【0081】(実施例9: 不斉マイケル反応) 実施例6と同様の反応条件及び操作により、シクロペンテノンとマロン酸ジベンジルとを用いて不斉マイケル反応を行い、化32の反応生成物を収率93%で得た。

【0082】

【化32】



【0083】この反応生成物について実施例6と同様の分析を行い、表8に示す結果を得た。

【0084】

【表8】

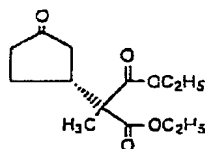
30

IR (neat)	1740 cm^{-1} , 1211 cm^{-1}
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	1.51-1.72 (m, 1H), 1.99 (dd, J=11.2, 18.5 Hz, 1H), 2.06-2.38 (m, 3H), 2.45 (dd, J=7.9, 18.5 Hz, 1H), 2.78-2.97 (m, 1H), 3.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 10H)
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	27.4, 36.3, 38.1, 42.7, 56.4, 67.3, 67.3, 128.2, 128.6, 128.6, 135.0, 135.1, 167.7, 167.8, 218.9
MS m/z	275 ($\text{M}^+ - \text{Bn}$), 91 (base peak)
HRMS	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$ ($\text{M}^+ - \text{Bn}$)としての計算値 [275.0919] 実測値 [275.0931]
$[\alpha]_D^{25}$	+35.0° (c 1.20, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	91% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-タイプ化学工業型 イソプロパノール/ヘキサン=1/9、検出: 254nm、流速: 1.0ml/min)

【0085】（実施例10：不斉マイケル反応）実施例6と同様の反応条件及び操作により、シクロペンテノンとメチルマロン酸ジエテルを用いて不斉マイケル反応を行い、化9の反応生成物を収率84%で得た。

【0086】

【化33】



【0087】この反応生成物について実施例2と同様の分析を行い、表9に示す結果を得た。

【0088】

【表9】

IR (neat)	2984cm ⁻¹ , 1730cm ⁻¹ , 1262cm ⁻¹
¹ H NMR (CDCl ₃) (δ)	1.25 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.60-1.84 (m, 1H), 2.07-2.49 (m, 5H), 2.78-2.94 (m, 1H), 4.19 (q, J=7 Hz, 2H), 4.21 (q, J=7 Hz, 2H)
¹³ C NMR (CDCl ₃) (δ)	14.0, 17.8, 24.8, 38.5, 40.8, 41.4, 55.4, 61.4, 171.2, 171.3, 217.7
MS m/z	257 (M+), 228 (M+ -Et), 174 (base peak)
HRMS	C ₁₂ H ₂₀ O ₈ としての計算値 (C, 60.92; H, 7.87) 実測値 [C, 60.66; H, 7.76]
[α] _D ²⁵	+54.9° (c 3.34, CHCl ₃)
光学純度 (HPLC分析)	91%e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-タイプ化学工業製 イソオクタノール/ヘキサン=1/9、検出: 示差屈折、流速: 1.0ml/min)

【0089】(実施例11: 不斉マイケル反応) 実施例2にて得た溶液に、シクロヘキセノン (96mg, 1.0mmol)、マロン酸ジベンジル (250mg, 1.0mmol) を加え、室温で48時間攪拌した。反応液に対し、1N-HCl水溶液 (3ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル (15ml×3回) にて抽出を行い、Na₂SO₄で乾燥させた。反応液から溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (アセトン/ヘキサン=1/10、SiO₂) により精製して、目的とするマイケル反応生成物を収率44%にて得た。HPLC分析による光学純度は97%e.e. (HPLC分析条件は実施例6に同じ) であった。

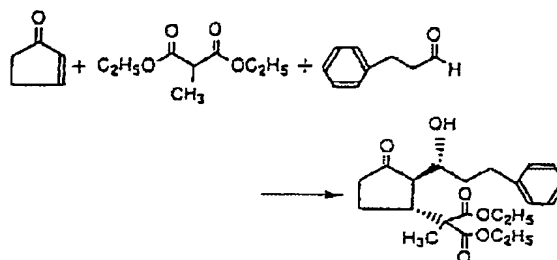
【0090】(実施例12: 不斉マイケル反応) 実施例3で得た溶液に、シクロヘキセノン (96mg, 1.0mmol)、マロン酸ジベンジル (250mg, 1.0mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。この反応液に1N-HCl水溶液 (3ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル (15ml×3回) にて抽出を行い、Na₂SO₄で乾燥させた。反応液から溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (アセトン/ヘキサン=1/10、SiO₂) により精製して、目的とするマイケル反応生成物を収率100%にて得た。HPLC分析による光学純度は87%e.e. (HPLC分析条件は実施例6に同じ) であった。

【0091】(実施例13: 三成分連結型反応) 実施例1において得たAl-Li-(R)-ピナフトール錯体の溶液 (0.1M, 1.0ml) に対し、シクロペンテノン (84mg, 1.0mmol)

1)、メチルマロン酸ジエチル (138mg, 1.0mmol) 及びヒドロシナムアルデヒド (158mg, 1.2mmol) を加え、室温で36時間攪拌して、下記に示す反応を行った。

【0092】

【化34】



【0093】次に、この反応液に対し、1N-HCl水溶液 (3ml) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル (15ml×3回) にて抽出を行い、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を溜去の後、フラッシュカラムクロマトグラフィー (アセトン/ヘキサン=1/10、SiO₂) により精製して目的の三成分連結型反応の生成物を収率64%で得た。この反応生成物について実施例6と同様の分析を行い、表10に示す結果を得た。

【0094】

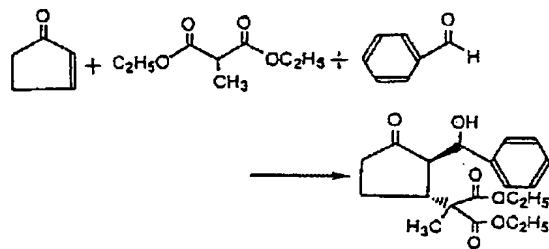
【表10】

IR (neat)	3518 cm^{-1} , 3085 cm^{-1} , 1728 cm^{-1} , 1253 cm^{-1}
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.68-1.87 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 2H), 2.24 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.35 (dd, $J=3.8$, 6.3 Hz, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.76-2.899 (m, 1H), 2.97 (dt $J=6.3$, 8.0 Hz, 1H), 3.75 (dt, $J=3.8$, 9.6 Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.18-7.40 (m, 5H)
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	13.9, 14.0, 18.6, 22.9, 32.5, 35.1, 36.5, 42.4, 43.3, 55.9, 56.9, 57.0, 61.6, 72.0, 125.9, 128.4, 128.5, 141.8, 171.6, 171.8, 218.9
MS m/z	391 (M^+), 373 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 175 (base peak)
HRMS	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$ としての計算値 [C, 67.67; H, 7.74] 実測値 [C, 67.41; H, 7.70]
$[\alpha]_D^{25}$	+18.34° (c 0.68, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	91% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AD-タイタ化学工業製 イソプロパノール/ヘキサン=1/9、検出: 254nm、流速: 0.5ml/min)

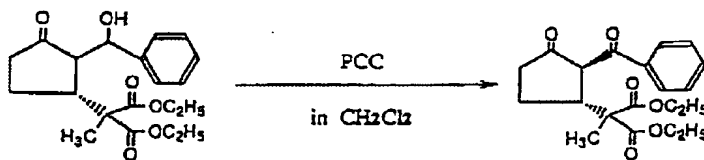
【0095】(実施例14:三成分連結型反応) 実施例1において得たAl-Li-(R)-ピナフトール錯体の溶液 (0.1M, 1.0ml) に対し、シクロペンテノン (84mg, 1.0mmol)、メチルマロン酸ジエチル (138mg, 1.0mmol) 及びベンズアルデヒド (122mg, 1.2mmol) を加え、室温で72時間攪拌し、下記に示す反応を行った。

【0096】

【化35】



* 40



【0099】

【表11】

* 【0097】以下、実施例13と同様の処理を行い、目的物を収率82%にて得た。この反応生成物について実施例6と同様の分析を行うため、化36に示すようにクロロクロム酸ピリジニウム (以下、PCCと略記する) で酸化してジケトン体を得た。このジケトン体の分析結果を表11に示した。この表に示すジケトン体のHPLC分析によれば光学純度は89% e.e.であった。従って、本実施例の三成分連結型の反応生成物の光学純度も89% e.e.であると考えられる。

【0098】

【化36】

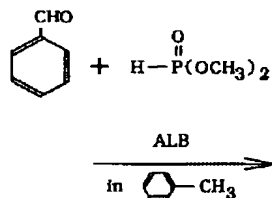
IR (neat)	3453cm ⁻¹ , 1728cm ⁻¹ , 1677cm ⁻¹ , 1260 cm ⁻¹
¹ H NMR (CDCl ₃) (δ)	1.04 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.03-2.03 (m, 1H), 2.26-2.48 (m, 3H), 3.55-3.68 (m, 1H), 3.87 (dq, J=7.3, 10.9Hz, 1H), 4.08 (dq, J=7.3, 10.9Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H),
¹³ C NMR (CDCl ₃) (δ)	13.8, 13.9, 19.7, 22.7, 38.9, 44.4, 55.6, 59.4, 61.4, 128.5, 129.4, 133.3, 136.6, 171.1, 195.1, 211.0
MS m/z	361 (M+), 360 (M ⁺), 105 (base peak)
HRMS	C ₂₀ H ₂₂ O ₆ としての計算値 [C, 66.65; H, 6.71] 実測値 [C, 66.38, 66.65]
[α] _D ²⁵	-22.00° (c 1.02, CHCl ₃)
光学純度 (HPLC分析)	89%. e. (塩化ナトリウムでクロロホルム酸ヒリジニウムで酸化したジケトン体をHPLC分析した。HPLC分析条件: CHIRALCEL OJ-DAIICHI 化学工業製、イソブタン/ノルヘキサン=1/4、検出: 254nm 流速: 0.5ml/min)

【0100】(実施例15:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1で得た、Al-Li-(R)-ピナフトール錯体(以下、ALBと略記する)のテトラヒドロフラン溶液(0.1M, 0.36ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37μl, 0.40mmol)を加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、ベンズアルデヒド(0.48mmol)を加えた。90時間反応後、1N塩酸を加*

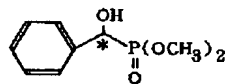
*え反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO₂)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-ヒドロキシフェニルメチルホスホネートを収率95%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化37に示す。

【0101】

【化37】



【0102】この反応生成物についての分析結果を表12に示す。

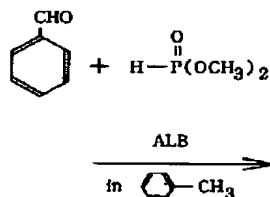


【0103】

【表12】

IR(KBr)	3251 cm^{-1} , 1235 cm^{-1}
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	3.30(dd, $J=4.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.61(d, $J=9.9$ Hz, 3H), 3.63(d, $J=9.9$ Hz, 3H), 4.98(dd, $J=5.0, 9.9$ Hz, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	53.6($J=7.3$ Hz), 53.9($J=7.3$ Hz), 70.6($J=159.9$ Hz), 127.0($J=159.9$ Hz), 128.2($J=3.7$ Hz), 128.4($J=2.5$ Hz), 136.3
MS m/z	216(M^+)
HRMS	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{P}$ としての計算値 [C, 50.00; H, 6.06] 実測値 [C, 49.80; H, 6.05]
光学純度 (HPLC分析)	90% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソプロパノール / ヘキサン = 1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 0.9ml/min)

【0104】(実施例16:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37 μ l, 0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し15分間この温度を維持し、次にベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。51時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml \times 3回)で抽*

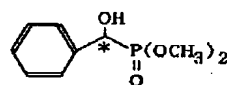


【0106】この反応生成物についての分析結果を表13に示す。

*出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-ヒドロキシーフェニルメチルホスホネートを収率90%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化38に示す。

【0105】

【化38】



【0107】

【表13】

IR(KBr)	3261 cm^{-1} , 1235 cm^{-1}
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) (δ)	3.30(dd, $J=4.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.61(d, $J=9.9$ Hz, 3H), 3.83(d, $J=9.9$ Hz, 3H), 4.98(dd, $J=5.0, 9.9$ Hz, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) (δ)	53.6($J=7.3$ Hz), 53.9($J=7.3$ Hz), 70.6($J=159.9$ Hz), 127.0($J=159.9$ Hz), 128.2($J=3.7$ Hz), 128.4($J=2.5$ Hz), 136.3
MS m/z	216(M^+)
HRMS	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{P}$ としての計算値 [C, 50.00; H, 6.06] 実測値 [C, 49.80; H, 6.05]
$[\alpha]_D^{25}$	-44.3° (c 1.0, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	85% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 インフロンノル / ヘキサン=1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 0.9ml/min)

【0108】(実施例17~20:不斉ヒドロホスホニル化反応) 更に、化38と同様の反応を反応溶媒を変えて行い、表14に示す分析結果を得た。

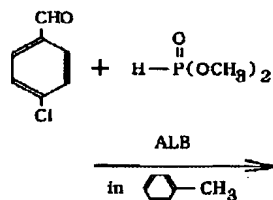
*

実施例 No.	溶媒	反応時間(hr)	収率(%)	光学純度(%)
実施例17	テトラヒドロフラン	36.5	81	73
実施例18	トルエン	36.5	88	83
実施例19	塩化メレン	36.5	49	60
実施例20	エチルエーテル	36.5	58	78

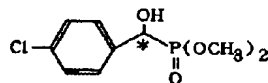
【0110】(実施例21:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37 μ l, 0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、p-クロロベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。38時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml \times 3※

※回)で抽出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5、 SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-ヒドロキシ(p-クロロフェニル)メチルホスホネートを収率90%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化39に示す。

【0111】
【化39】



【0112】この反応生成物についての分析結果を表2に示す。



【0113】
【表15】

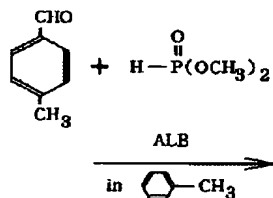
IR(KBr)	3257 cm^{-1} , 1233 cm^{-1}
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	2.95(dd, $J=4.6, 10.6$ Hz, 1H), 3.62(d, $J=10.6$ Hz, 3H), 3.64(d, $J=10.6$ Hz, 3H), 5.05(dd, $J=5.0, 10.9$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.43(dd, $J=3.0, 8.5$ Hz, 2H)
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	53.6($J=7.4$ Hz), 54.1($J=7.4$ Hz), 70.0($J=159.9$ Hz), 128.4($J=6.0$ Hz), 128.5($J=2.4$ Hz), 133.9($J=3.7$ Hz), 135.1($J=2.4$ Hz)
MS m/z	250 (M^+)
HRMS	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2\text{P}$ としての計算値 [C, 42.13; H, 4.83] 実測値 [C, 42.88; H, 4.80]
$[\alpha]_D^{25}$	-49.1° (c 1.0, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	83% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 インフラノール / ヘキサン=1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 0.5ml/min)

【0114】(実施例22:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37 μl , 0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を -40°C に冷却し、15分間この温度を保った後、*p*-メチルベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。92時間反応後、1 N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml \times 3*

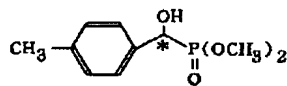
*回)で抽出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-ヒドロキシ(*p*-メチルフェニル)メチルホスホネートを収率82%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化40に示す。

【0115】

【化40】



【0116】この反応生成物についての分析結果を表16に示す。



【0117】

【表16】

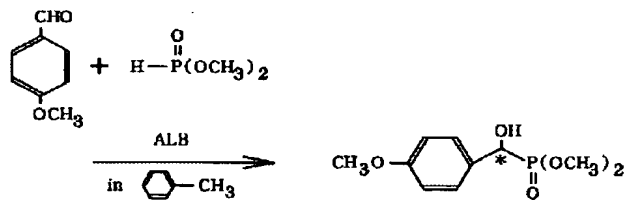
IR(KBr)	3250 cm^{-1} , 1258 cm^{-1}
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	2.28(d, $J=1.6$, 3H), 2.80(bs, 1H), 3.63(d, $J=10.6$ Hz, 3H), 3.65(d, $J=10.8$ Hz, 3H), 4.93(d, $J=10.6$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30(dd, $J=2.0$, 7.9 Hz, 2H),
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	21.2, 53.8($J=7.3$ Hz), 53.9($J=7.3$ Hz), 70.5($J=159.9$ Hz), 126.9($J=6.1$ Hz), 129.1($J=2.4$ Hz), 133.3, 138.0($J=2.4$ Hz),
MS m/z	230 (M^+)
HRMS	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{P}$ としての計算値 [C, 52.18; H, 6.57] 実測値 [C, 52.17; H, 6.46]
$[\alpha]_D^{25}$	-49.5° (c 1.0, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	86% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 0.5ml/min)

【0118】(実施例23:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37 μ l, 0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、p-メトキシベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。115時間反応後、1 N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10*

*ml \times 3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-ヒドロキシ(p-メトキシフェニル)メチルホスホネートを収率88%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化41に示す。

【0119】

【化41】



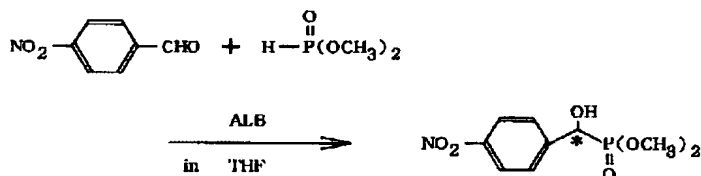
【0120】この反応生成物についての分析結果を表17に示す。

【0121】

【表17】

IR(KBr)	3338 cm^{-1} , 1236 cm^{-1}
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	3.19(bs, 1H), 3.63(d, $J=10.4$ Hz, 3H), 3.65(d, $J=10.4$ Hz, 3H), 3.74(s, 3H), 4.91(d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.85(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.84(dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 2H)
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	53.5($J=7.3$ Hz), 53.8($J=7.3$ Hz), 55.2, 70.0($J=182.4$ Hz), 113.8, 128.4, 159.5($J=2.5$ Hz)
MS m/z	246 (M^+)
HRMS	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{P}_2$ としての計算値 (C, 48.79; H, 6.19) 実測値 (C, 48.81; H, 6.07)
$[\alpha]_D^{24}$	-38.7° (c 1.0, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	78% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 インフ'ロハ'ノル / ヘキサン=1 / 4, 検出:254nm, 流速:1.0ml/min)

【0122】(実施例24:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1で得た、ALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1M, 0.40ml)に、室温でジメチルホスファイト(37 μl , 0.40mmol)を加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-78℃に冷却し、15分間この温度を保った後、p-ニトロベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。室温まで反応温度を上昇させ、12時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥し*



【0124】この反応生成物についての分析結果を表18に示す。

※【0125】

※【表18】

^1H NMR(CDCl_3) (δ)	3.85(d, $J=10.9$ Hz, 3H), 3.87(d, $J=10.9$ Hz, 3H), 5.30(d, $J=11.6$ Hz, 1H), 7.77(dd, $J=2.0, 8.0$ Hz, 2H), 8.34(d, $J=8.0$ Hz, 2H)
光学純度 (HPLC分析)	23% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 インフ'ロハ'ノル / ヘキサン=1 / 9, 検出:254nm, 流速:1.0ml/min)

【0126】(実施例25:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1で得た、ALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1M, 0.40ml)に、室温でジメチルホスファイト(37 μl , 0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、p-ジメチルアミノベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。48時間反応後、1N塩酸を加えて反応

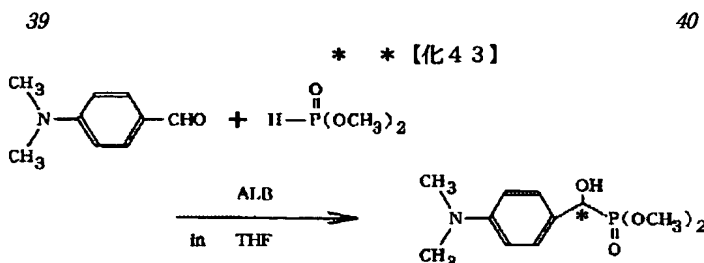
20*た。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-ヒドロキシ-(p-ニトロフェニル)メチルホスホネートを収率81%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化42に示す。

【0123】

【化42】

を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-ヒドロキシ-(p-ジメチルアミノフェニル)メチルホスホネートを収率71%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化43に示す。

【0127】



【0128】この反応生成物についての分析結果を表1 ※ 【0129】
9に示す。 ※ 【表19】

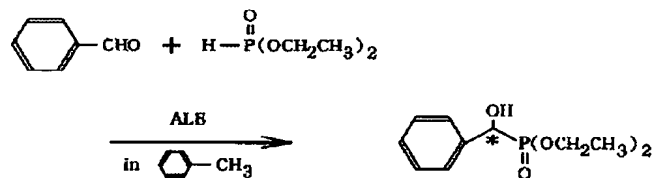
¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	2.85(s, 6H), 3.64(d, J=10.2 Hz, 3H), 3.74(d, J=10.6 Hz, 3H), 4.92(dd, J=5.0, 9.9 Hz, 1H), 6.72(d, J=8.9 Hz, 2H), 7.35(dd, J=2.0, 8.9 Hz, 2H)
光学純度 (HPLC分析)	15% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: n-Hex / EtOH = 1 / 2, 検出: 254nm, 流速: 1.0ml/min)

【0130】(実施例26: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1で得た、ALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジエチルホスファイト(0.40mmol)を加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、ベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。90時間反応後、1 N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出★

★し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン／ヘキサン=1／5、SiO₂)によって精製することにより、目的とするジエチル-(S)-ヒドロキシフェニルメチルホスホネートを収率39%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化44に示す。

【0131】

【化44】



【0132】この反応生成物についての分析結果を表2 ☆ 【0133】
0に示す。 ☆ 【表20】

光学純度 (HPLC分析)	73% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: n-Hex / EtOH = 1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 0.8ml/min)
------------------	--

【0134】(実施例27: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例26で用いたジエチルホスファイトに代えて、ジブチルホスファイトを用いた他は、実施例26と同様の操作を行い、目的とするジブチル-(S)-ヒドロキシフェニルメチルホスホネートを収率42%にて得 ◆

◆た。

【0135】この反応生成物についての分析結果を表2 1に示す。

【0136】

【表21】

光学純度 (HPLC分析)	67% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: n-Hex / EtOH = 1 / 9, 検出: 254nm, 流速: 1.0ml/min)
------------------	--

【0137】(実施例28: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例26で用いた、ジエチルホスファイトに代えて、ジベンジルホスファイトを用い、室温で6.5時間

反応させた他は、実施例26と同様の操作を行い、目的とするジベンジル-(S)-ヒドロキシフェニルメチルホスホネートを収率60%にて得た。この反応生成物につい

ての分析結果を表22に示す。

*【表22】

【0138】

*

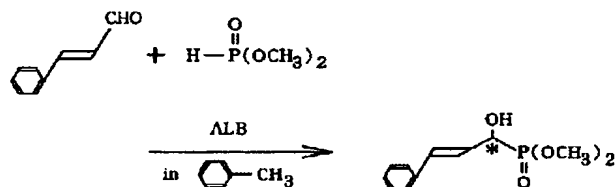
光学純度 (HPLC分析)	8.4% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AD-ダイセル化学工業製 ソルベント: 酢酸エチル / ヘキサン=1 / 9, 検出: 254nm, 流速: 1.0ml/min)
------------------	---

【0139】(実施例29: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37μl, 0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、シナムアルデヒド(0.40mmol)を加えた。81時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO₂)によって精製することにより、目的とするジメチル-(E)-(S)-1-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロベニルホスホネートを収率85%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化45に示す。

※出し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO₂)によって精製することにより、目的とするジメチル-(E)-(S)-1-ヒドロキシ-3-フェニル-2-プロベニルホスホネートを収率85%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化45に示す。

【0140】

【化45】



【0141】この反応生成物についての分析結果を表23に示す。

★【0142】

★【表23】

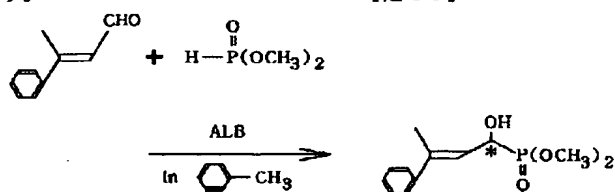
IR(KBr)	3258 cm ⁻¹ , 1243 cm ⁻¹
¹ H NMR (CDCl ₃) (δ)	3.77(d, J=10.3 Hz, 3H), 3.76(d, J=10.3 Hz, 3H), 4.64(ddd, J=1.7, 6.3, 12.9 Hz, 1H), 6.26(dt, J=5.6, 15.8 Hz, 1H), 6.73(dd, J=5.0, 15.8 Hz, 1H), 7.30(m, 5H)
¹³ C NMR (CDCl ₃) (δ)	53.7(J=7.3 Hz), 53.9(J=7.3 Hz), 69.3(J=2.5 Hz)
MS m/z	242 (M ⁺)
HRMS	C ₁₁ H ₁₄ O ₄ P ₁ としての計算値 (C, 54.55; H, 8.24) 実測値 [C, 54.28; H, 5.96]
[α] _D ²⁵	-21.4° (c 1.0, CHCl ₃)
光学純度 (HPLC分析)	82% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: 酢酸エチル / ヘキサン=1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 1.2ml/min)

【0143】(実施例30: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37μl, 0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、シナムアルデヒド(0.40mmol)を加えた。81時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO₂)によって精製することにより、目的とするジメチル-(E)-(S)-1-ヒドロキシ-3-メチル-3-フェニル-2-プロベ

シナムアルデヒド(0.40mmol)を加えた。81時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO₂)によって精製することにより、目的とするジメチル-(E)-(S)-1-ヒドロキシ-3-メチル-3-フェニル-2-プロベ

ニルホスホネートを収率93%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化46に示す。

*【0144】
【化46】



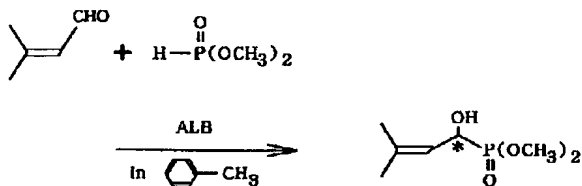
【0145】この反応生成物についての分析結果を表2
4に示す。 ※【0146】
※10 【表24】

IR(KBr)	3245 cm^{-1} , 1031 cm^{-1}
^1H NMR (CDCl_3) (δ)	2.14(dd, $J=1.0, 3.3$ Hz, 8H), 3.10(bs, 1H), 3.82(d, $J=10.6$ Hz, 3H), 3.84(d, $J=10.6$ Hz, 3H), 4.89(t, $J=9.2, 10.6$ Hz, 1H), 5.87(dt, $J=7.2, 15.5$ Hz, 1H), 7.36(m, 5H)
^{13}C NMR (CDCl_3) (δ)	16.8, 53.6($J=7.4$ Hz), 53.8($J=7.3$ Hz), 66.3($J=163.5$ Hz), 122.0($J=3.7$ Hz), 126.0, 127.7, 128.3, 140.9($J=13.6$ Hz), 142.4
MS m/z	256 (M^+)
HRMS	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{P}$ としての計算値 (C, 56.25 ; H, 6.69) 実測値 (C, 54.02 ; H, 6.91)
$[\alpha]_D^{25}$	-12.8° (c 1.0, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	89% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AD-ダイセル化学工業製 イソプロパノール-ヘキサン=5/95, 検出:254nm, 流速:1.0ml/min)

【0147】(実施例31:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37 μ l, 0.40 mmol)を加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、3-メチル-2-ブテナール(0.40 mmol)を加えた。81時間反応後、1 N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml \times 3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-1-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテニルホスホネートを収率72

%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化47に示す。

【0148】
【化47】

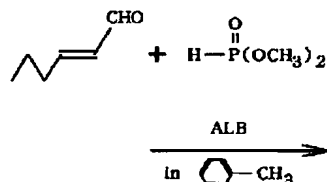


【0149】この反応生成物についての分析結果を表25に示す。

【0150】
【表25】

IR(neat)	3274 cm^{-1} , 1052 cm^{-1}
^1H NMR(CDCl_3) (δ)	1.71(dd, $J=1.3$, 3.0Hz, 3H), 1.81(dd, $J=1.0$, 4.0Hz, 3H), 3.18(bs, 1H), 3.80(d, $J=10.5\text{Hz}$, 3H), 3.82(d, $J=10.5\text{Hz}$, 3H), 4.68(dt, 5.5, 9.1, 9.2, 1H), 5.33(m, 1H)
^{13}C NMR(CDCl_3) (δ)	18.5, 25.9, 53.4($J=6.1\text{Hz}$), 53.5($J=7.4\text{Hz}$), 65.5($J=163.6\text{Hz}$), 119.4($J=2.4\text{Hz}$), 139.6($J=14.6\text{Hz}$).
MS m/z	191(M^+)
HRMS	$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{P}$ としての計算値 [C, 43.30 ; H, 7.79] 実測値 [C, 43.01 ; H, 7.80]
$[\alpha]_D^{25}$	-54.4(c 0.65, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	68% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソオクタノール/ヘキサン=1/4, 流速: 1.0 ml/min 検出: 示差屈折)

【0151】(実施例32:不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37 μ l, 0.40mmol)を加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40 $^{\circ}\text{C}$ に冷却し、15分間この温度を保った後、2-ヘキシニルアルデヒド(0.40mmol)を加えた。39時間反応後、1 N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml \times 3回)で抽*30



【0153】この反応生成物についての分析結果を表26に示す。

*出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5、 SiO_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(R)-(S)-1-ヒドロキシ-2-ヘキセニルホスホネートを収率53%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化48に示す。

【0152】

【化48】

【0154】

【表26】

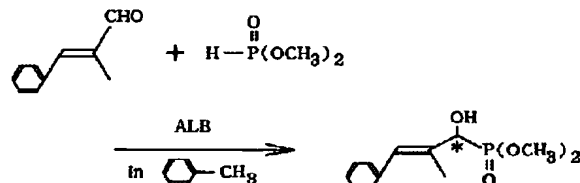
IR(neat)	3299 cm^{-1} , 1237 cm^{-1}
^1H NMR(CDCl_3) (δ)	0.91(d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.43(dt, $J=7.3, 7.6\text{Hz}$, 2H), 2.07(m, 2H) 3.79(d, $J=10.2\text{Hz}$, 3H), 3.81(d, $J=10.2\text{Hz}$, 3H), 4.46(dd, $J=7.3, 10.6\text{Hz}$, 1H), 5.60(m, 1H), 5.90(m, 1H)
^{13}C NMR(CDCl_3) (δ)	13.6, 22.0, 34.4, 53.5($J=7.3\text{Hz}$), 58.7($J=7.3\text{Hz}$), 69.2($J=162.3\text{Hz}$), 124.2($J=3.8\text{Hz}$), 135.4($J=12.2\text{Hz}$)
MS m/z	208(M^+)
$[\alpha]_D^{25}$	-9.7(c 0.95, CHCl_3)
光学純度 (HPLC分析)	55% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: 酢酸エチル / ヘキサン=1/4, 流速: 1.0 ml/min 検出: 示差屈折)

【0155】(実施例33: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1 M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37 μ l, 0.40mmol)を室温で加えて30分攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、(E)- α -メチルシンナムアルデヒド(0.40mmol)を加えた。61時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml \times 3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, Si 30 O_2)によって精製することにより、目的とするジメチル-(E)-(S)-1-ヒドロキシ-2-メチル-3-フェニル-2-*

*プロベニルホスホネートを収率47%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化49に示す。

【0156】

【化49】



【0157】この反応生成物についての分析結果を表27に示す。

【0158】

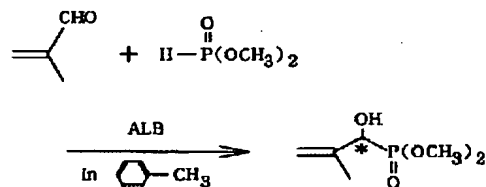
【表27】

^1H NMR(CDCl_3) (δ)	1.98(dd, $J=1.3, 3.3\text{Hz}$, 3H), 3.76(d, $J=10.8\text{Hz}$, 3H), 3.78(d, $J=10.6\text{Hz}$, 3H), 4.47(dd, $J=4.9, 12.5\text{Hz}$, 1H), 6.63(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.21(m, 5H)
光学純度 (HPLC分析)	58% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: 酢酸エチル / ヘキサン=1/4, 検出: 254nm, 流速: 0.5ml/min)

【0159】(実施例34: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例33に用いた(E)- α -メチルシンナムアルデヒド(0.40mmol)に代えて2-メチルプロベナールを用い、35時間反応する他は、実施例33と同様の操作で目的とするジメチル-(E)-(S)-1-ヒドロキシ-2-メチル-2-プロベニルホスホネートを収率65%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化50に示す。

【0160】

【化50】



【0161】この反応生成物についての分析結果を表28に示す。

【0162】

【表28】

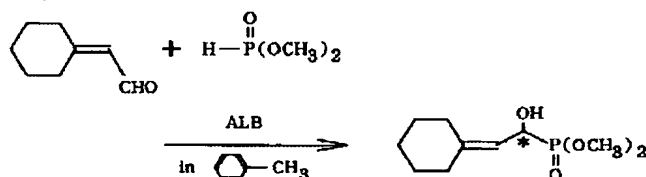
¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	1.83(t, J=1.3, 1.0 Hz, 3H), 3.12(dd, J=5.6, 10.2 Hz, 1H), 3.75(d, J=10.5 Hz, 3H), 3.76(d, J=10.5 Hz, 3H), 4.88(dd, J=5.0, 12.5 Hz, 1H), 5.02(t, J=1.3 Hz, 1H), 5.13(d, J=4.6 Hz, 1H)
光学純度 (HPLC分析)	56% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: n-ヘキサン=1 / 4, 検出: 示差屈折, 流速: 0.5ml/min)

【0163】(実施例35: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例33に用いた(E)-α-メチルシンナムアルデヒド(0.40mmol)に代えて、シクロヘキシリデン-Δ¹α-アセトアルデヒドを用い、47時間反応する他は、実施例33と同様の操作で目的とするジメチル-(S)-シ*

*クロヘキシリデン-Δ¹α-1-ヒドロキシエチルホスホネートを収率65%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化51に示す。

【0164】

【化51】



【0165】この反応生成物についての分析結果を表2 9に示す。

※【0166】

※【表29】

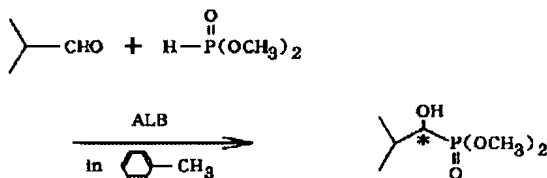
¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	1.45(bs, 6H), 2.11(bs, 2H), 3.05(bs, 1H), 3.74(d, J=10.8 Hz, 3H), 3.75(d, J=10.6 Hz, 3H), 4.70(m, 1H), 5.21(m, 1H)
光学純度 (HPLC分析)	60% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント: n-ヘキサン=1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 1.0ml/min)

【0167】(実施例36: 不斉ヒドロホスホニル化反応) 実施例1のALBのテトラヒドロフラン溶液(0.1M, 0.40ml)を室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加する。この溶液に対し、室温でジメチルホスファイト(37μl, 0.40mmol)を加えて30分攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、2-メチルプロピオンアルデヒド(0.40mmol)を加えた。38時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/5, SiO₂)によって精製することにより、目的とするジメチル-(S)-1-ヒドロキシ-2-メチルプロピルホスホネートを収率9

5%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化52に示す。

【0168】

【化52】



【0169】この反応生成物についての分析結果を表30に示す。

【0170】

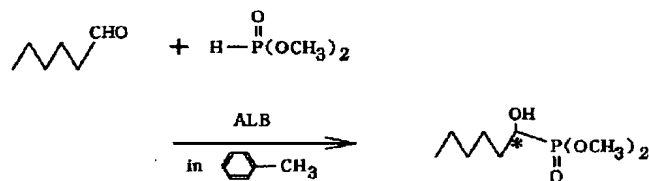
【表30】

51

52

¹ H NMR(CDCI ₃) (δ)	1.96(dd, J=1.3, 3.3 Hz, 3H), 3.76(d, J=10.8 Hz, 3H), 3.78(d, J=10.6 Hz, 3H), 4.47(dd, J=4.3, 12.5 Hz, 1H), 6.83(d, J=4.6 Hz, 1H), 7.21(m, 5H)
光学純度 (HPLC分析)	14% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント / 流速=1 / 4, 検出: 示差屈折, 流速: 0.5ml/min)

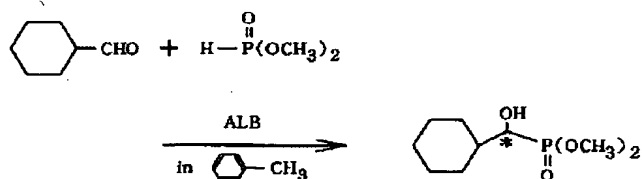
【0171】(実施例37: 不斉ヒドロホスホニル化反 10*-1-ヒドロキシヘキシルホスホネートを収率90%にて
応) 実施例36に用いた2-メチルプロピオンアルデヒドに代えてヘキサナルを用い、20時間反応する他
得た。本実施例に於ける化学反応式を化53に示す。
【0172】
は、実施例36と同様の操作で目的とするジメチル-(S)* 【化53】



【0173】この反応生成物についての分析結果を表3 20※【0174】
1に示す。 ※ 【表31】

¹ H NMR(CDCI ₃) (δ)	0.97(t, J=6.3, 3H), 1.40(m, 4H), 1.80(m, 4H), 3.87(d, J=10.2 Hz, 3H), 3.88(d, J=10.2 Hz, 3H), 3.92(m, 1H)
光学純度 (HPLC分析)	9% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント / 流速=1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 0.5ml/min)

【0175】(実施例38: 不斉ヒドロホスホニル化反 ★にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化54に示
応) 実施例36に用いた2-メチルプロピオンアルデヒド 30す。
ドに代えてシクロヘキサナルを用い、43時間反応す 【0176】
る他は、実施例36と同様の操作で目的とするジメチル 【化54】
-(S)-1-ヒドロキシヘキシルホスホネートを収率91%★



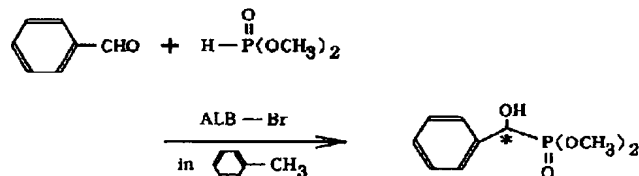
【0177】この反応生成物についての分析結果を表3 40 【0178】
2に示す。 【表32】

¹ H NMR(CDCI ₃) (δ)	1.20(m, 6H), 1.78(m, 4H), 1.98(d, J=11.9 Hz, 1H) 2.52(t, J=6.9 Hz, 1H), 3.71(q, J=6.9, 12.5 Hz, 2H) 3.80(d, J=10.6 Hz, 3H), 3.82(d, J=10.6 Hz, 3H)
光学純度 (HPLC分析)	24% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 ソルベント / 流速=1 / 4, 検出: 示差屈折, 流速: 0.5ml/min)

53

54

【0179】（実施例39：ALB-Li-(R)-6,6'-ジプロモ
ピナフトール（以下、ALB-Brと略記する）を用い
た不斉ヒドロホスホニル化反応）実施例4で得た、AL
B-Brのテトラヒドロフラン溶液（0.1M, 0.40ml）を
室温で1時間減圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエン
を0.4ml添加する。この溶液に対し、ジメチルホスファ
イト（37μl, 0.40 mmol）を室温に加えて30分攪拌す
る。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温
度を保った後、ベンズアルデヒド（0.40mmol）を加え
た。59時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止さ * 10



*せ、酢酸エチル（10ml×3回）で抽出し、食塩水で洗浄
後、 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッ
シユカラムクロマトグラフィー（アセトン／ヘキサン＝1
／5、 SiO_2 ）によって精製することにより、目的と
するジメチル-(S)-ヒドロキシーフェニルメチルホスホ
ネートを収率91%にて得た。本実施例に於ける化学反
応式を化55に示す。

【0180】

【化55】

【0181】この反応生成物についての分析結果を表3 ※ 【0182】
3に示す。 ※ 【表33】

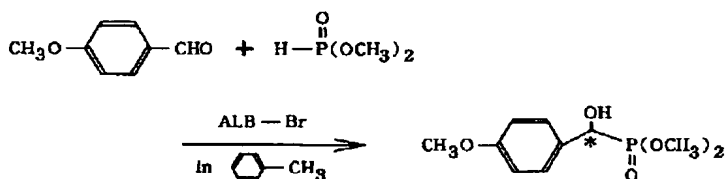
¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	3.30(dd, J=4.0, 5.3 Hz, 1H), 3.61(d, J=9.9 Hz, 3H), 3.63(d, J=9.9 Hz, 3H), 4.98(dd, J=5.0, 9.9 Hz, 1H), 7.2-7.5(m, 5H)
光学純度 (HPLC分析)	66% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソオクタノール / ヘキサン=1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 0.5ml/min)

【0183】（実施例40：ALB-Brを用いた不斉
ヒドロホスホニル化反応）実施例39で用いた、ベンズ
アルデヒドに代えて、p-メトキシベンズアルデヒドを
用いた他は、実施例39と同様の操作を行い、目的とす
るジメチル-(S)-ヒドロキシ（p-メトキシフェニル）★

★メチルホスホネートを収率72%にて得た。本実施例に
於ける化学反応式を化56に示す。

【0184】

【化56】



【0185】この反応生成物についての分析結果を表3 ☆ 【0186】
4に示す。 ☆ 【表34】

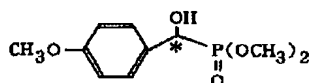
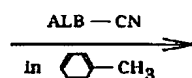
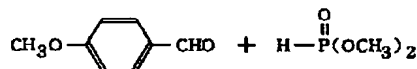
¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	2.19(bs, 1H), 3.63(d, J=10.4 Hz, 3H), 3.65(d, J= 10.4 Hz, 3H), 3.74(s, 3H), 4.91(d, J=9.9 Hz, 1H), 6.85(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.34(dd, J=2.0, 8.3 Hz, 2H)
光学純度 (HPLC分析)	35% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソオクタノール / ヘキサン=1 / 4, 検出: 254nm, 流速: 1.1ml/min)

【0187】（実施例41：AL-Li-(R)-6,6'-ジシア
ナフトール（以下、ALB-CNと略記する）を用いた不斉ヒ
ドロホスホニル化反応-1）実施例5で得た、ALB-CNのテ

トラヒドロフラン溶液（0.1M, 0.40ml）を室温で1時間減
圧濃縮し、アルゴン雰囲気下でトルエンを0.4ml添加す
る。この溶液に対し、ジメチルホスファイト（37μl,

55

0.40mmol)を室温で加えて30分間攪拌する。次に反応容器を-40℃に冷却し、15分間この温度を保った後、p-メトキシベンズアルデヒド(0.40mmol)を加えた。59時間反応後、1N塩酸を加えて反応を停止させ、酢酸エチル(10ml×3回)で抽出し、食塩水で洗浄後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を溜去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(アセトン/ヘキサン=1/*



【0189】この反応生成物についての分析結果を表35に示す。

*【0190】

※【表35】

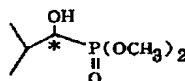
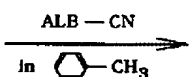
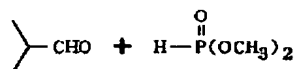
¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	3.19(bs, 1H), 3.63(d, J=10.4 Hz, 3H), 3.65(d, J=10.4 Hz, 3H), 3.74(s, 3H), 4.91(d, J=9.9 Hz, 1H), 6.65(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.34(dd, J=2.0, 8.3 Hz, 2H)
光学純度 (HPLC分析)	-47% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソオクタノール / ヘキサン=1/4, 検出:254nm, 流速:1.1ml/min)

【0191】(実施例42:ALB-CNを用いた不斉ヒドロホスホニル化反応)実施例41で用いた、p-メトキシベンズアルデヒドに代えて、2-メチルプロピオンアルデヒドを用いた他は、実施例41と同様の操作を行い、目的とするジメチル-(S)-1-ヒドロキシ-2-メチル★

★プロピルホスホネートを収率66%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化58に示す。

【0192】

【化58】



【0193】この反応生成物についての分析結果を表36に示す。

☆【0194】

☆【表36】

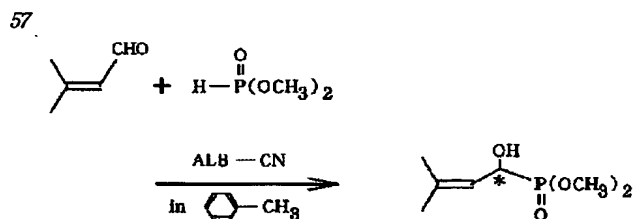
¹ H NMR(CDCl ₃) (δ)	1.15(dd, J=2.0, 6.9 Hz, 6H), 2.19(m, 1H), 2.95(t, J=6.6 Hz, 1H), 3.79(dd, J=9.3, 12.2 Hz, 1H), 3.89(d, J=10.6 Hz, 3H), 3.90(d, J=10.6 Hz, 3H)
光学純度 (HPLC分析)	29% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソオクタノール / ヘキサン=1/4, 検出:示差屈折, 流速:0.5ml/min)

【0195】(実施例43:ALB-CNを用いた不斉ヒドロホスホニル化反応)実施例41で用いた、p-メトキシベンズアルデヒドに代えて、3-メチル-2-ブテナールを用いた他は、実施例41と同様の操作を行い、目的とするジメチル-(R)-1-ヒドロキシ-3-メチル-2-

ブテナールホスホネートを収率34%にて得た。本実施例に於ける化学反応式を化59に示す。

【0196】

【化59】



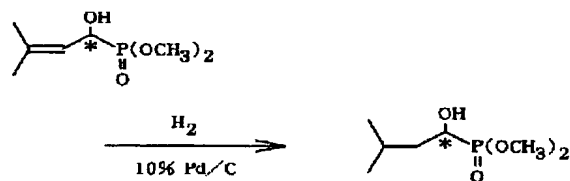
【0197】この反応生成物についての分析結果を表3 * 【0198】
7に示す。 * 【表37】

¹ H NMR(CDCI ₃) (δ)	1.71(dd, J=1.3, 3.0Hz, 3H), 1.81(dd, J=1.0, 4.0Hz, 3H), 3.18(bs, 1H), 3.80(d, J=10.5Hz, 3H), 3.82(d, J=10.5Hz, 3H), 4.66(dt, 5.5, 9.1, 9.2, 1H), 5.33(m, 1H)
光学純度 (HPLC分析)	47% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソパル / ノル / ヘキサノール = 5 / 95, 検出: 示差屈折, 流速: 0.5ml/min)

【0199】(参考例: 不飽和結合の還元) 実施例31
で得たジメチル(S)-1-ヒドロキシ-3-メチル-2-ブテ
ニルホスホネート (68% e.e., 54mg) をメタノール10
mlに溶解し、10% Pd/C (16mg) を加える。室温、水素
雰囲気下で3時間攪拌後、反応液をセライトを用いてろ
過し、酢酸エチルで洗った。有機層を減圧下で溶媒留去
し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (アセ
トン/ヘキサン=1/4, SiO₂) によって精製する
ことにより、目的とするジメチル(S)-1-ヒドロキシ-
3-メチルブチルホスホネートを収率98%で得た。こ
の化合物は、医薬品などの原料として有用であることが
知られている。本実施例に於ける化学反応式を化60に
示す。

※ 【0200】

20 【化60】



【0201】この反応生成物についての分析結果を表3
8に示す。

※ 【0202】

30 【表38】

IR(neat)	3320 cm ⁻¹
¹ H NMR(CDCI ₃) (δ)	0.90(d, J=6.6Hz, 3H), 0.95(d, J=6.6Hz, 3H), 1.47(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.95(m, 1H), 3.78(d, J= 10.2Hz, 3H), 3.79(d, J=10.2Hz, 3H), 4.00(m, 1H)
¹³ C NMR(CDCI ₃) (δ)	21.0, 23.4, 24.0(J=14.6Hz), 39.9, 53.2(J=4.9Hz) 53.3(J=5.1Hz), 65.5(J=161.1Hz)
MS m/z	196(M ⁺)
[α] _D ²⁵	+16.4(c 1.0, CHCl ₃)
光学純度 (HPLC分析)	68% e.e. (HPLC分析条件: CHIRALPAK AS-ダイセル化学工業製 イソパル / ノル / ヘキサノール = 1 / 4, 流速: 1.0 ml/min 検出: 示差屈折)

【0203】

【発明の効果】本発明の不斉化合物の製造方法によれば、不斉マイケル反応、不斉ホスホニル化反応に於いて、希土類金属元素を含有していない金属錯体を触媒と

して使用しているにもかかわらず、光学純度の高い光学

活性体を高収率で得ることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 69/738		9546-4H	C 0 7 C 69/738	A
		9546-4H		Z
C 0 7 F 9/40		9450-4H	C 0 7 F 9/40	B
// C 0 7 B 61/00	3 0 0		C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 M 7:00				